

Dominantní vlivy akcelerující nebo retardující řídnutí a houstnutí kortikalis

M. PETRTÝL, J. DANEŠOVÁ

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta stavební, Laboratoř biomechaniky a biomateriálového inženýrství

SOUHRN

Petrtyl M., Danešová J.: **Dominantní vlivy akcelerující nebo retardující řídnutí a houstnutí kortikalis.**

Předložená práce je zaměřena na exaktní analýzy procesů houstnutí a řídnutí kortikalis. Originálním způsobem je ukázáno, jak **matematický model komplexního biomechanického systému** (na příklad kompakty) umožňuje exaktně predeterminovat a definovat základní dominantní vlivy, řídicí její houstnutí a řídnutí. Rychlosti biochemických reakcí při procesech úbytku kortikalis nebo jejího tvoření jsou **ovlivňovány nejenom chemickými a genetickými účinky, ale i účinky mechanickými** (biomechanickými). I když „příroda neví“ o existenci kladných nebo záporných znamének, které jsou součástí exaktních modelů – „obrazů přírody“ – „cítí“ jejich existenci a velmi citlivě na ně reaguje. Signum (znaménka) změn napětí (resp. signum změn deformací) predeterminují dominanci vlivů akcelerujících nebo zpomalujících houstnutí nebo řídnutí tkáně. K houstnutí kortikalis dochází, když celkové objemové změny η_j (sledované reaktantní složky) jsou záporné ($\eta_j < 0$), tj. když se objem hmotnostní jednotky zmenší. Řídnutí nastává, když celkové objemové změny η_j (sledované reaktantní složky) jsou kladné ($\eta_j > 0$), tj. když se objem hmotnostní jednotky zvětší. Proces houstnutí a řídnutí v kosti závisí nejenom na dominanci objemových změn, ale i na změnách napětí v jejím elementu. Změnou napětí Δp lze proces houstnutí nebo řídnutí ve tkáni urychlit nebo zpomalit. Jestliže změny mechanického napětí v kosti jsou **záporné**, dochází k retardaci jejího houstnutí a k akceleraci jejího řídnutí. Jestliže změny mechanického napětí v kosti jsou **kladné** dochází k akceleraci jejího houstnutí a k retardaci jejího řídnutí. V presentovaném exaktním „obrazu“ houstnutí a řídnutí kortikalis je prokázáno jak **dominantní a nezastupitelnou roli sehrává dynamické namáhání tkání**. Dosažené výsledky jsou využitelné v klinické praxi.

Klíčová slova: biomechanika – biochemie – kortikalis – houstnutí/řídnutí kosti – regulátory houstnutí/řídnutí – rychlost houstnutí/řídnutí – změny napětí – objemové změny – retardace houstnutí/řídnutí kosti – akcelerace houstnutí/řídnutí kosti.

SUMMARY

Petrtyl M., Danešová J.: **The dominant influences accelerating or retarding the changes in cortical density.**

Limit cycles of bone remodelling are regulated biomechanically and biochemically (genetically). The speeds of biochemical reactions (i.e. the speeds of intense metabolic processes) depend on the volume changes of molecular mixtures and on the stress changes in a bone element. Processes of density depend on both the dominant volume changes of molecular mixtures and stress changes. The resultant speed of the j -th biochemical reaction, which forms part of biochemical (metabolic) processes in the bone tissue (in the remodelling limit cycle) is dependent on the **product of speeds** of the biochemical reaction initiated biochemically (resp. genetically) and on the speeds of chemical reaction initiated biomechanically. The j -th biochemical reaction is influenced by the internal – primary chemical (genetical) effects and the external – biomechanical effects, i.e. stress changes Δp . The density of bone can be increasing when the stress changes in bone have the positive signum. The dynamic stress/strain changes in bone play the dominant role at both the thickening and thinning processes. The presented results are useful for clinical purposes.

Keywords: biomechanics – biochemics – corticallis – grow of bone density – bone structural regulators – speed of bone density – stress changes – volume changes – retardation/acceleration of bone density.

Osteologický bulletin 2004;9(4):130–135

Adresa: Prof. Ing. Miroslav Petrtyl, DrSc., České vysoké učení technické v Praze, Fakulta stavební, katedra stavební mechaniky, Laboratoř biomechaniky a biomateriálového inženýrství, Thákurova 7, 160 00 Praha 6, e-mail: petrtyl@fsv.cvut.cz

Došlo do redakce: 25. 6. 2004

1. Úvod

Remodelační procesy v kortikalis probíhají v limitních cyklech střídáním intenzivních biochemických reakcí se slabě stacionárními stavy [1,2]. Existence slabě stacionárních stavů je podmínkou následných intenzivních metabolických procesů (biochemických reakcí) a naopak.

Během biochemických reakcí dochází v uvažovaném objemovém mikro/nanoelementu kosti ke změnám koncentrací molekulárních směr. Tyto změny koncentrací jsou důsledkem komplexních metabolických procesů, které jsou **ovlivněny změnami exprese genů** (tj. v případech, kdy se uplatňuje genomový mechanismus) nebo jsou **důsledkem změn proteinů** (tj. změn jejich funkce uvnitř buňky), a to bez vlivu genů (obr. 1).

Kromě těchto dvou fundamentálních procesů (bez vlivu genů a s vlivem genů), existuje velmi důležitý **primární vliv mechanický/biomechanický**. Klein-Nulend, E. Burger dokázali [3], že při mechanicky iniciovaném toku extracelulární tekutiny v lakunách osteocytů, dochází ke stimulaci osteoreceptorů (integrinů α , β) a následně k produkci prostaglandinu PG2, který přispívá k re-

sorpci kortikalis (obr. 2).

Souhrnně řečeno, biochemické reakce mohou být ovlivněny: **a) chemickými účinky (bez genetických vlivů), b) chemickými účinky u nichž se uplatňuje genomový mechanismus, c) biomechanicky.**

Role biomechanických účinků při metabolických procesech v kortikalis byla dosud zkoumána a ověřována velmi sporadicky. **Nejsou exaktně popsány rychlosti metabolických procesů houstnutí nebo řídnutí kosti v závislosti na objemových změnách molekulárních směr (verifikovaného elementu tkáně) a není známá role vlivu změn napětí ve tkáni při jejím houstnutí nebo řídnutí.**

Tato práce je zaměřena na **analýzu dynamiky metabolických procesů houstnutí a řídnutí kortikalis**. Cílem je **formulovat fundamentální principy, týkající se vlivu mechanického/biomechanického namáhání na akceleraci/retardaci houstnutí nebo řídnutí kosti**. Práce je zaměřena i na racionální využití presentovaných závěrů v klinické praxi.

Pozastavme se nejdříve a ve stručnosti u některých hlavních regulátorů vlastností a struktury kosti. **Genové regulátory** jsou důleži-

té pro tvorbu tkání, na příklad pro její mineralizaci [4]. Geny jsou citlivé na specifické hormony [5]. Například parathormon (PTH) je hormonálním peptidem, který reguluje buněčný metabolismus v kosti, snižuje kolagenní syntézu (osteoid) a naopak zvyšuje osteokalcinovou genovou expresi [6]. PTH v kosti stimuluje mnohonásobné buněčné signály [6] a reguluje kalciovou homeostázu v séru [8]. Hormony iniciují genovou aktivitu a prostřednictvím genů ovlivňují (sekundárně regulují) biochemické procesy v kosti.

Jiným příkladem je genová regulace kostního sialoproteinu (BSP), která je důležitá pro diferenciaci osteoblastů a pro mineralizaci osteoidu [9]. BSP je (spolu s osteopontinem OSP) hlavním proteinem kostní matrice [4]. BSP je regulován hormonálním peptidem (PTH, viz výše) pomocí genového mechanismu [10]. Je produkován osteoblasty, během mineralizace osteoidu [4] a je prominentní komponentou při formaci kosti [11,12,13,14]. Sialoprotein má funkci nejenom regulační, ale i strukturální [10].

Hormonální regulace sehrává důležitou roli i při produkci osteopontinu (OSP). Osteopontin je fosforečný mimobuněčný protein (nalézající se v matrici kosti) [15]. Vzniká v kostní matrici při její mineralizaci z transformovaných buněk [13,14,4]. Spolu s kostním sialoproteinem (BSP) je jejím dominantním proteinem.

Mineralizace osteoidu je regulována též D-vitaminem $[1,25-(OH)_2D_3]$, [16]. Vitamin D moduluje a řídí uvolňování kalciových iontů buňkami do mineralizované tkáně [16,17].

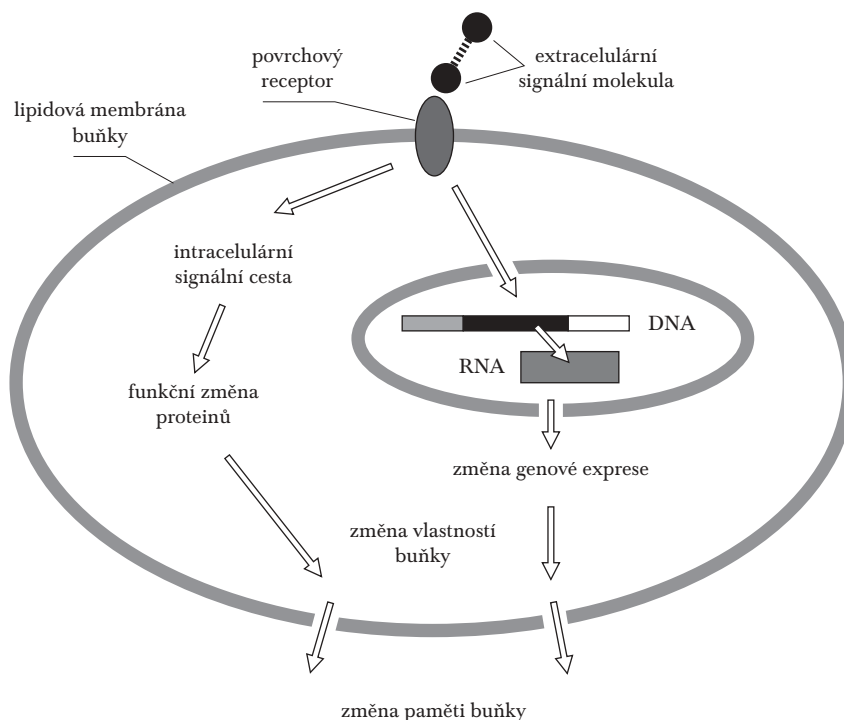
Velmi významnou roli při rekonstrukci kosti (její regeneraci) sehrávají růstové faktory. **Růstové faktory, spolu s alkalickou fosfatázou, akcelerují regeneraci tkáně** [18].

Výše uvedené biochemické (metabolické) procesy v kosti byly většinou sledovány bez zohlednění biomechanických vlivů, které sehrávají zcela neopominutelnou roli při houstnutí a řídnutí kosti. A právě na tyto vlivy je zaměřena tato práce.

Při analýsách změn hustoty je třeba velmi důsledně **rozlišovat houstnutí nebo řídnutí ve tkáni a houstnutí nebo řídnutí tkáně**. Při změnách **hustoty ve tkáni** jsou výhradně sledovány variace koncentrací molekulárních směsí, a to vždy **jen jisté komponenty (j-té biochemické reakce)**, na příklad molekulární směs osteoidu, molekulární směs osteoklastů atp., zatímco při analýsách **hustoty tkáně** (jako makrocelku) je tkáň posuzována z globálního pohledu. Zvýšení koncentrace molekulárních směsí (na sledované molekulární úrovni tkáně) je koincidentní se zvýšením hustoty (na makroúrovni). Hustota kostní tkáně-makrohustota je měrná (specifická) hmotnost kosti vztažená k objemovému jejímu elementu (na makroúrovni, případně na mezoúrovni). **Kostní**

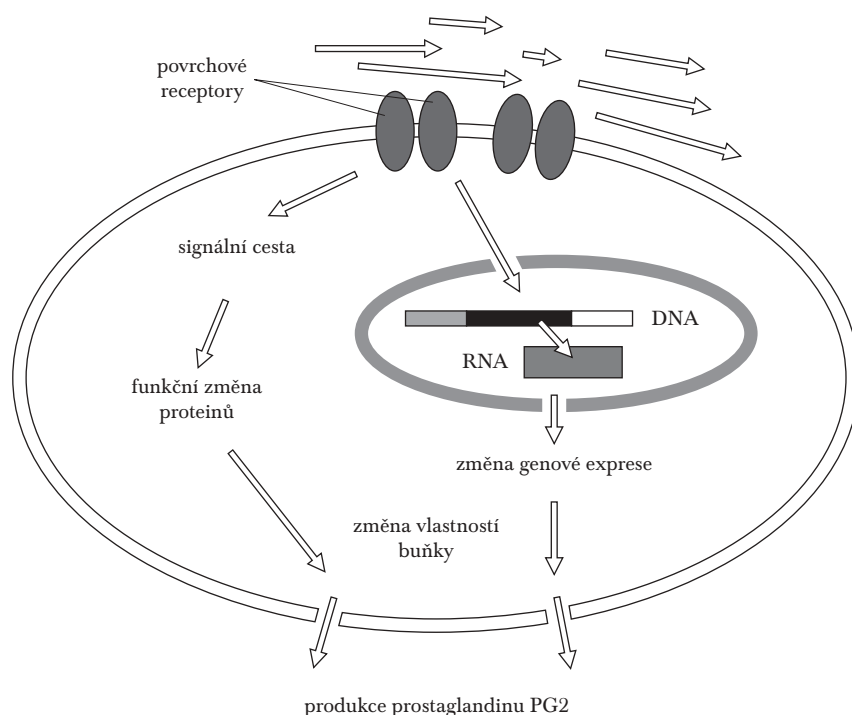
Obr. 1

Dvě cesty buněčné exprese, vlevo – funkční změnou proteinů (bez vlivu genomového mechanismu), vpravo – změnou genové exprese (vlivem „zapojeného“ genomového mechanismu)



Obr. 2

Schéma produkce prostaglandinu PG2, který přispívá k resorpci kortikalis. Deformace mineralizované matrice (vyvolané mechanickým/biomechanickým zatížením skeletu) iniciují tok extracelulární kapaliny v lakunách osteocytů. Smykový tok této kapaliny (v tangenciálním směru k povrchu lipidové membrány) namáhá povrchové buněčné osteoreceptory, které přenášejí biomechanochemický signál do intracelulárního prostoru osteocytu [3].



hmota je heterogenní biosubstance, mající jistou hmotnost a skládající se ze strukturálně odlišných úrovní. Na příklad zvyšování hladiny minerálů v osteoidu, biochemicky popsané na molekulární úrovni změnou koncentrace molekulární směsi osteoidu, je na makroúrovni registrováno zvýšením měrné (specifické) hustoty a navýšením kostní hmoty.

Procesy řídnutí (resorpce) kortikalis jsou popsány dvěma fundamentálními stechiometrickými rovnicemi [1,2]:



kde

D1 je směs (substance) látek iniciujících fúzi mononukleárních buněk na osteoklasty,

D2 jsou mononukleární buňky a jimi produkované enzymy,

D3 jsou populace osteoklastů vzniklé fúzí z mononukleárních buněk,

D4 je odpadový substrát, který je produktem biochemických reakcí při fúzi mononukleárních buněk na osteoklasty,

D5 je „stará“ mineralizovaná kostní tkáň, tj. tkáň která vznikla v předchozím remodelačním cyklu,

D6 jsou zbytné produkty aktivity osteoklastů s tkání, vzniklé degradací organické a anorganické složky kostní tkáně.

Pro rychlost biochemických procesů dle stechiometrické rovnice (1) a (2)) je rozhodující objemová změna η_1 osteoklastů a změny napětí $\Delta p = p - p_e$, viz dále (dominantně iniciované dynamickým zatěžováním tkáně). Objemová změna η_1 osteoklastů je pro průběh těchto reakcí *dominantní komponentou*.

Proces houstnutí (apositione) tkáně jsou popsány třemi stechiometrickými rovnicemi (3), (4) a (5) [1,2]:



D7 jsou vzniklé osteoblasty a jimi produkované enzymy a další syntetické složky, regulující a spoluvytvářející organickou (nemineralizovanou) matici – osteoid,

D8 jsou zbytné produkty vzniklé degradací organické a anorganické složky kostní tkáně důsledkem aktivity mononukleárních buněk,

D9 je substrát (extracelulární tekutina) obsahující na příklad metabolity, látky energeticky podporující funkce remodelace, ionty, cukry, aminokyseliny, kalcitonin (produkovaný štítnou žlázou a vnesený do krve) a soubory dalších látek.

D10 je osteoid, tj. vysokomolekulární (kolagenní) komponenta mezibuněčné hmoty neobsahující minerální složky.

D11 je odpadový substrát, který je produktem biochemických oxidačních procesů a ostatních reakcí při vzniku přebytečných (odpadních) nízkomolekulárních produktů, jako je na př. kyselá fosfatáza aj.

D12 je substrát, který obsahuje komponenty iniciující následnou mineralizaci osteoidu.

D13 je substrát, tj. komplex nadbytečných a odpadních produktů z předchozích biochemických reakcí, umožňujících a regulujících remodelační procesy.

D14 je vysokomolekulární mineralizovaný kolagen, tvořící novou extracelulární matici.

2. Rychlosti biochemických procesů

Rychlosti jednotlivých biochemických reakcí dle rovnic (1) až (5) jsou výrazně závislé na objemových změnách dominantních

komponent (reaktantech, molekulárních směsích) **a na změnách napětí**. Pro první reakci (1), jak bylo výše uvedeno, je rozhodující (kromě změn napětí) objemová změna osteoklastů η_1 , pro třetí biochemickou reakci (3) je rozhodující (kromě změn napětí) objemová změna osteoblastů η_3 , pro čtvrtou biochemickou reakci (4) je rozhodující (kromě změn napětí) objemová změna osteoidu η_4 , pro pátou biochemickou reakci (5) je rozhodující (kromě změn napětí) objemová změna mineralizovaného osteoidu η_5 . Tyto závislosti jsou nástrojem pro exaktní analýzy procesů řídnutí a houstnutí v kostní tkáni. Důsledkem těchto dílčích procesů (tj. souborů všech biochemických reakcí (1) až (5)) je celkové houstnutí, resp. celkové řídnutí kostní tkáně, v globálním pohledu.

Globální řídnutí kostní tkáně (v integrálním, celkovém pohledu na tkáň) je posloupnost (řetězec) biomechanochemických procesů (tj. biochemických reakcí a stacionárních stavů), jejichž výsledkem je **zmenšení hustoty kostní tkáně** (ve sledovaném jejím elementu). **Globální houstnutí tkáně** (v integrálním, celkovém pohledu na tkáň) je posloupnost (řetězec) biomechanochemických procesů (tj. biochemických reakcí a stacionárních stavů), jejichž výsledkem je **zvětšení hustoty kostní tkáně** (ve sledovaném jejím elementu).

Proces houstnutí kostní tkáně (v jejím objemovém elementu) je charakteristický tím, že hmotnostní jednotka této tkáně (na příklad 1 g nebo 1 mg) zaujme menší objem než měla na počátku houstnutí. To znamená, že **došlo k nárůstu kostní tkáně, tj. zvětšila se její hustota, tzn., že výsledná objemová změna kostní tkáně je menší jak nula**.

Proces řídnutí kostní tkáně (v jejím objemovém elementu) je charakteristický tím, že hmotnostní jednotka této tkáně (na příklad 1 g nebo 1 mg) zaujme větší objem než měla na počátku řídnutí. To znamená, že **došlo k úbytku kostní tkáně, tj. zmenšila se její hustota, tzn., že výsledná objemová změna kostní tkáně je větší jak nula**.

Rychlosti biochemických reakcí jsou ovlivňovány nejenom chemickými a genetickými účinky, ale i **účinky mechanickými** (biomechanickými). Obecně řečeno, rychlost k_j (j-té biochemické reakce, $j = 1, 3, 4, 5$) je funkcí jak objemových změn η_j **sledovaných reaktantních složek** molekulární směsi tkáně, tak i změn napětí $\Delta p = p - p_e$, kde p_e je napětí v **elementu kostní tkáně za stacionárního stavu**.

Pro rychlost j-té biochemické reakce ($j = 1, 3, 4, 5$) remodelované kostní tkáně platí exponenciální rovnice [1,2,19,20,21]:

$$k_j = A_j e^{-\eta_j \Delta p} \quad (6)$$

kde

Δp jsou **změny napětí v elementu kostní tkáně**,

η_1 jsou **objemové změny sledovaných reaktantních složek v elementu kostní tkáně vzniklé účinkem:**

a) **chemických látek (které jsou primárně iniciovány mechanickými účinky)**, a které vyvolávají objemové změny η_{jm} sledovaných reaktantních složek (na příklad smykovým tokem extracelulární tekutiny v lakunách osteocytů);

b) **chemických látek, transformovaných v buňkách při „vypnutí“ genomového mechanismu**, které primárně (nebo sekundárně) vyvolávají objemové změny η_{jcbp} sledovaných reaktantních složek;

c) **chemických látek (vzniklých v součinnosti s genomovým mechanismem)**, vyvolávající objemové změny η_{jcbg} sledovaných reaktantních složek;

A_j je součinitel závislý na hodnotě rovnovážného stavu tkáně.

Pro celkovou (výslednou) objemovou změnu η_j sledovaných reaktantních složek (j-té biochemické reakce) a za předpokladu platnosti principu superpozice můžeme psát:

$$\eta_j = \eta_{jm} + \eta_{jchp} + \eta_{jchg} \quad (7)$$

Sloučením objemových změn η_{jchp} od primárních chemických účinků (bez součinnosti s genomovým mechanismem) s objemovými změnami η_{jchp} (od chemických účinků iniciovaných v součinnosti s genomovým mechanismem) v celkové objemové změny od chemických účinků, dostaneme:

$$\eta_j = \eta_{jm} + \eta_{jch} \quad (8)$$

Rovnici (6) lze pomocí rovnice (8) upravit takto:

$$k_j = A_j e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \Delta p} \quad (9)$$

Z rovnice (9) je zřejmé, že rychlost **j-té** biochemické reakce ($j = 1, 3, 4, 5$) při remodelaci kostní tkáně je ovlivňována změnami napětí Δp a objemovými změnami $\eta_j = \eta_{jm} + \eta_{jch}$.

Vzhledem k tomu, že **rychlost j-té biochemické reakce** ($j = 1, 3, 4, 5$) je **funkcí objemových změn η_{jch} od chemických účinků a objemových změn η_{jm} od chemických účinků primárně iniciovaných mechanickými vlivy**, je třeba určit, jaký vliv na rychlost **j-té biochemické reakce** mají chemické látky (primárně iniciované chemicky, případně geneticky) a jaký vliv na rychlost **j-té biochemické reakce** mají chemické látky (vznikající primárně mechanickými účinky).

V kostní tkáni během její remodelace mohou (v průběhu každé **j-té biochemické reakce**, $j = 1, 3, 4, 5$) nastat dva fundamentální případy dominance rychlosti, a to dominance rychlosti k_{jch} (tj. dominance rychlosti od chemických účinků) nebo dominance rychlosti k_{jm} (tj. dominance rychlosti od mechanických účinků).

Protože objemové změny η_{jch} od primárních chemických účinků a objemové změny η_{jm} od primárních mechanických účinků jsou mimo stacionární stavy v nerovnováze, je v rovnici (9) vždy jedna z hodnot objemových změn řádově vyšší než hodnota druhé objemové změny (tzn. $\eta_{jch} \ll \eta_{jm}$ nebo $\eta_{jch} \ll \eta_{jm}$).

Rovnost mezi rychlostí k_{jch} (od chemických účinků) a rychlostí k_{jm} (od mechanických účinků) nastane, když $\eta_{jm} = \eta_{jch}$ a nebo když $\Delta p = 0$ (tj. $p = p_e$). Absolutní stacionární stav („zmrtnění“ tkáně) vzniká tehdy, když změny napětí jsou nulové (tj. $\Delta p = 0$, tj. $p = p_e$). Pak rychlost biochemické reakce k_{jch} od chemických účinků se rovná rychlosti k_{jm} od mechanických účinků, tj. $k_{jch} = k_{jm}$.

3. Principy houstnutí a řídnutí

Signum výsledné objemové změny $\eta_j = \eta_{jm} + \eta_{jch}$ (pro $j = 1, 3, 4, 5$) sledovaných reaktantních složek definuje (charakterizuje) houstnutí molekulární směsi a nebo její řídnutí ve tkáni při **j-té biochemické reakci** ($j = 1, 3, 4, 5$).

Řídnutí ve tkáni nastává tehdy, když celková objemová změna η_j , sledované reaktantní složky je kladná ($\eta_j > 0$), tj. když dochází ke zvětšení objemu (hmotnostní jednotky uvažované komponenty). Jinými slovy, **řídnutí nastane, když objemové změny η_j jsou kladné** (tj. hmotnostní jednotka uvažované komponenty zaujme větší objem).

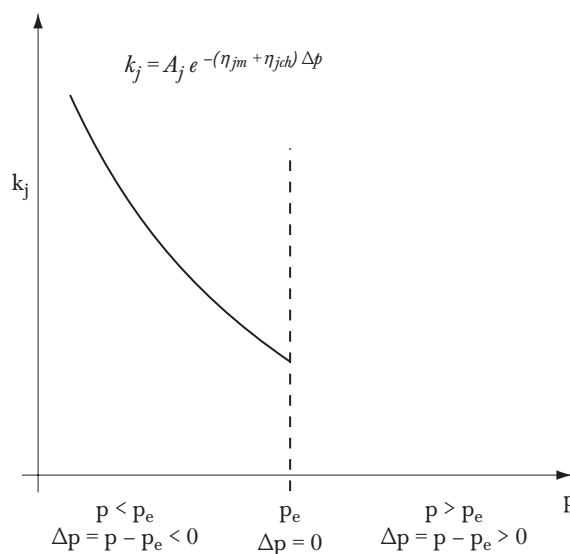
Poznámka:

- (1) η_j je objemová změna sledovaných reaktantních složek elementu remodelované kostní tkáně (při **j-té chemické reakci**, $j = 1, 3, 4, 5$); je definována jako funkce závislá na počáteční hustotě ρ_{oi} (*i-té komponenty molekulární směsi*) a na aktuální hustotě ρ_{ii} této substance (viz stechiometrické rovnice). Na příklad η_4 závisí na hustotě molekulární směsi osteoidu, nebo η_1 závisí na hustotě molekulární směsi osteoklastů, vzniklých fúzí z mononukleárních buněk atp.
- (2) **Fyzikální význam objemových změn η_j reaktantních složek** je zřejmý z představy o houstnutí, resp. řídnutí ve tkáni. Jestliže se měrný objem (tj. objem 1 g sledované reaktantní substance při **j-té chemické reakci**) zmenšuje (molekuly se „zhutňují“), systém „houstne“, tzn., že hustota reaktantních složek roste. **Objemová změna η_j je záporná**.
- (3) Převrácená hodnota $1/\eta_j$ koeficientu objemových změn η_j sledovaných reaktantních složek má fyzikální význam hustoty mechanické energie, mající rozměr $[J/m^3] = [Pa]$; popisuje schopnost materiálu měnit svůj objem v důsledku probíhajících chemických reakcí.

Obr. 3

Průběh funkce výsledné rychlosti k_j biochemické reakce je úměrný exponenciální funkci $e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \cdot \Delta p}$.

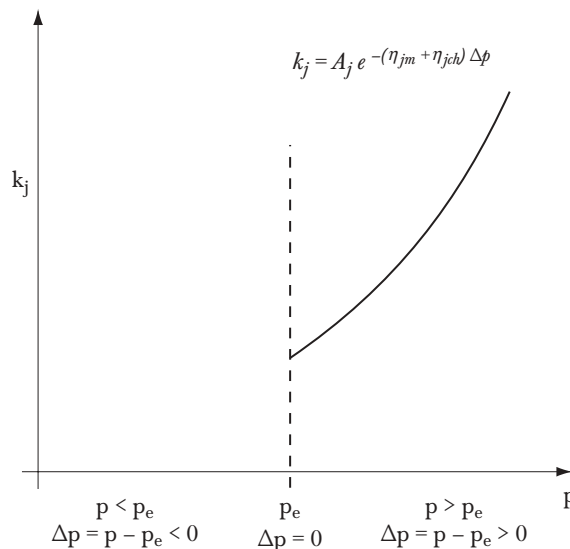
V tomto případě je **funkce k_j klesající**. Houstnutí v kostní tkáni nastartované objemovou změnou η_{jch} se bude při poklesu napětí p (vzhledem k p_e , tj. při $\Delta p < 0$) tlumit – retardovat.



Obr. 4

Průběh funkce výsledné rychlosti k_j biochemické reakce je úměrný exponenciální funkci $e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \cdot \Delta p}$.

V tomto případě je **funkce k_j rostoucí**. Při účinku chemických látek, na příklad léků nebo hormonů ($\eta_{jch} \ll 0$), dochází k houstnutí v tkáni, a to jen tehdy, když tkáň bude zatěžována ($\Delta p > 0$, tj. $p > p_e$), jinak dojde k útlumu houstnutí v kostní tkáni.



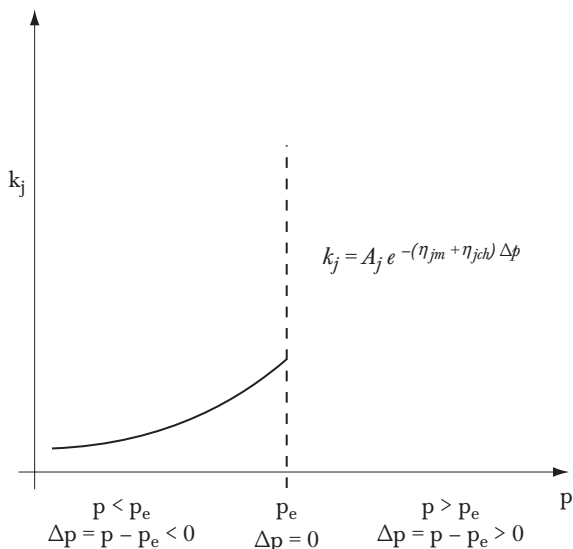
V opačném případě, když celková objemová změna η_j (sledované reaktantní složky) je záporná ($\eta_j < 0$), tj. když se objem hmotnostní jednotky zmenší, pak dochází k houstnutí. Jinými slovy, houstnutí nastane, když objemové změny η_j sledovaných reaktantních složek jsou záporné (tj. hmotnostní jednotka uvažované komponenty zaujme menší objem).

Proces houstnutí nebo řidnutí ve tkáni závisí nejenom na dominanci objemových změn, ale i na změnách napětí v elementu kosti.

Obr. 5

Průběh funkce výsledné rychlosti k_j j-té biochemické reakce je úměrný exponenciální funkci $e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \cdot \Delta p}$.

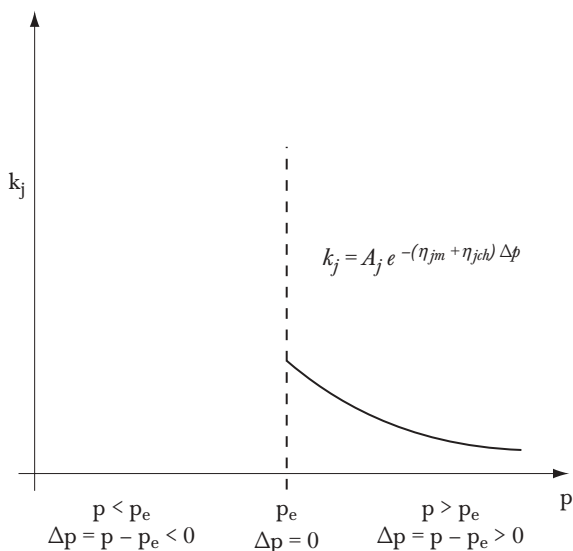
V tomto případě je funkce k_j rostoucí. Řidnutí v kostní tkáni je akcelerováno poklesem napětí p (vzhledem k p_e , tj. při $\Delta p < 0$).



Obr. 6

Průběh funkce výsledné rychlosti k_j biochemické reakce je úměrný exponenciální funkci $e^{-(\eta_{jm} + \eta_{jch}) \cdot \Delta p}$.

V tomto případě je funkce k_j klesající. Řidnutí v kostní tkáni, způsobené úbytkem chemických látek (na příklad úbytkem hormonů), se zatěžováním (pohybem) (tj. změnami napětí p (vzhledem k p_e , tj. při $\Delta p > 0$, resp. $p > p_e$) retarduje, případně zastavuje.



ní tkáně. Změnou napětí Δp lze proces houstnutí nebo řidnutí ve tkáni urychlit nebo zpomalit.

- Rychlost houstnutí ve tkáni při j-té biochemické reakci (pro $j = 1, 3, 4, 5$), iniciované objemovou změnou $\eta_{jch} \ll 0$, od primárních chemických účinků nebo $\eta_{jm} \ll 0$, od primárních mechanických účinků je obecně popsán **exponenciální funkcí změn napětí** $\Delta p = p - p_e$ ve sledovaném elementu kostní tkáně.
- Houstnutí v kosti bude při poklesu napětí (zatížení) $\Delta p < 0$ retardováno (tlumeno)**, a to jak při iniciaci houstnutí objemovými změnami η_{jch} od primárních chemických účinků, tak i při iniciaci houstnutí objemovými změnami η_{jm} od primárních mechanických účinků, (obr. 3).
- Při nárůstu napětí (zatížení) $\Delta p > 0$, tj. $p > p_e$ bude houstnutí v kosti **akcelerováno**, a to jak při iniciaci houstnutí objemovými změnami η_{jch} od primárních chemických účinků, tak i při iniciaci houstnutí objemovými změnami η_{jm} od primárních mechanických účinků, (obr. 4).
- Rychlost řidnutí ve tkáni (při j-té biochemické reakci ($j = 1, 3, 4, 5$)), nastartované objemovou změnou $\eta_{jch} \gg 0$ (od primárních chemických účinků) nebo $\eta_{jm} \gg 0$ (od primárních mechanických účinků) je popsán **exponenciální funkcí změn napětí** $\Delta p = p - p_e$ ve sledovaném elementu kostní tkáně.
- Řidnutí ve tkáni bude při poklesu napětí (zatížení) $\Delta p < 0$ akcelerováno (zintenzivněno)**, a to jak při iniciaci řidnutí objemovými změnami η_{jch} (od primárních chemických účinků), tak i při iniciaci řidnutí od objemových změn η_{jm} (od primárních mechanických účinků), (obr. 5).
- Při malém (omezeném) pohybu (resp. při nedostatečném zatěžování tkáně, tj. při $\Delta p < 0$, tj. $p < p_e$) bude řidnutí ve tkáni **akcelerováno**.
- Při **aktivním** pohybu (resp. při zatěžování tkáně, tj. $\Delta p > 0$, resp. $p > p_e$) bude řidnutí ve tkáni **retardováno – tlumeno**, (obr. 6).

Z matematického obrazu procesů houstnutí a řidnutí v kosti tkáni je patrné jak významně **mechanická napětí ovlivňují procesy změn koncentrací molekulárních směsí a následně rychlosti procesů houstnutí a řidnutí**. Role mechanických účinků (resp. napjatostních odezev ve tkáni na tyto účinky) je pro řadu metabolických procesů modelace a remodelace tkání prioritní. **Mechanické účinky dominantně přispívají k regulaci biochemických procesů souvisejících s procesy houstnutí nebo řidnutí kosti**.

Dominantní vliv mechanických účinků na genovou expresi byl „in vitro“ ověřen **Schildem a Truebem** [22], kteří prokázali **napětovou regulaci růstu populace fibroblastů disipovaných v kolagenovém gelu**. Při mechanickém zatěžování verifikovaných vzorků bylo zjištěno **patnáctinásobné zvýšení hladiny genů Cyr61 mRNA** ve srovnání se vzorky buněk, které nebyly zatěžovány. (Pozn.: geny Cyr61 a CTGF jsou zařazeny do rodiny CCN genů). **Urychlení syntézy kolagenu mechanickými účinky byly prokázány Heinemeirem a kol.** [23]. Heinemeir verifikoval akceleroanou syntézu kolagenu růstovými faktory TGF- β -1 a CTGF. Podobně **Langberg** [24] biochemicky dokázal **vliv mechanických namáhání a následně růstových faktorů (TGF-beta a IGF-1) na zrychlení syntézy kolagenu**.

Z biomechanického a biochemického pohledu je **zřejmý vztah** mezi biomechanickými účinky a růstovými faktory. Růstové faktory jsou extracelulární proteiny, které řídí růst, proliferaci a diferenciaci kostních buněk. Obecně řečeno, růstové faktory zajišťují „přežití“ buněk ve tkáních. Jejich funkční „aktivita“ je velmi závislá na **dynamice mechanických účinků**. Eliminace růstových faktorů (na příklad při absenci mechanického zatěžování) vede k narušení regulačního cyklu buněk a následně k jejich apoptose.

4. Závěry pro klinickou praxi

Z předchozích analýz jsou zřejmé následující nejdůležitější závěry pro klinickou praxi:

- I. Při nedostatečném zatěžování skeletu (tj. při minimalizaci nebo při absenci pohybu) jsou vnější **aplikace chemických látek** (na příklad léků, hormonů atp.), jejichž cílem bylo iniciovat houstnutí tkáně víceméně **neúčinná**. Předpokládané houstnutí bude při nedostatku pohybu (přesněji řečeno – při minimalizaci nebo dokonce absenci frekventovaných změn napětí) **retardováno a tlumeno**.
- II. **Mechanickým zatěžováním skeletu** (tj. maximalizací pohybu, maximalizací změn zatížení) budou aplikace chemických látek (na příklad léků, hormonů atp.), jejichž cílem bylo iniciovat houstnutí tkáně, **vysoce účinné**. Předpokládané houstnutí bude při dostatečném pohybu akcelerováno.
- III. Aplikace léků podporujících houstnutí kostní tkáně jsou velmi účinné v případě **dynamického zatěžování (dynamického namáhání) skeletu** (resp. sledované jeho lokality).
- IV. Aplikace léků (retardujících nebo zcela zastavujících řídnutí tkáně budou efektivní jen tehdy, když **kostní tkáň** bude cíleně **mechanicky namáhána** (tj. dynamicky zatěžována).
- V. **Dynamické zatěžování kostní tkáně** (jako nedílná složka harmonického pohybu) je nezastupitelným faktorem (iniciátorem a vlivem) podmiňujícím modelaci a remodelaci kortikalis.
- VI. **Dynamickým zatěžováním lidského skeletu je zintenzivněn účinek chemických látek** (léků, hormonů), **potřebných pro tlumení řídnutí kostní tkáně nebo pro akceleraci jejího houstnutí**. Frekvenční změny mechanického namáhání kostní tkáně mohou, při nedostupnosti léků, tyto léky nahradit. Změny napětí ve tkáni, primárně iniciované pohybem (resp. přetvořením kortikalis) mohou druhotně vyvolat vznik chemických látek, které přispívají k retardaci řídnutí kosti.

Předložená práce vznikla za podpory grantu GAČR č. 106/03/0255.

Literatura

1. Petrýl M, Danešová J. Principles of bone remodelling – the limit cycles of bone remodelling. Acta of Bioengineering and Biomechanics 2001;3:75–91.
2. Petrýl M, Danešová J. Bone modelling and bone remodelling. Acta of Bioengineering and Biomechanics 2001;3(Suppl 3):409–14.
3. Klein-Nulend J, Van der Plas A, Semeins CM, Burger EH. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. The FASEB Jour 1995;9:441–45.
4. Young MF. Gene Regulation of Mineralized Tissue, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:25.
5. Liquet G, Testeniere O, Graf F. Orchestia Cavimana as a Model to Study the Hormonal Regulation of a Calcium Storage Process, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:7–12.
6. Kream BE, Rowe D, Smith MD, et al. Hormonal Regulation of collagen synthesis in a clonal rat osteosarcoma cell line. Endocrinology 1986;119:1922–28.
7. Kondo H, Ohzawa T, Ohza K, Kasugai S. Temporal changes of mRNA expression of matrix proteins and parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein receptor to bone development. J Bone Miner Res 1997;12:2089–97.
8. Ulström M, Lamberg-Allardt C. Rapid protein A-mediated activation of cyclic AMP-phosphodiesterase by parathyroid hormone in UMR-106 osteoblast-like cells. J Bone Miner Res 1997;12:172–78.
9. Ogata Y, Sumi N, Kim RH, et al. Regulation of rat sialoprotein gene transcription by parathyroid hormone. Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:95–99.
10. Boyan BD. Regulation of Extracellular matrix proteins and growth factors, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:93.
11. Olberg A, Franzén A, Heinegörd D. The primary structure of a cell-binding bone sialoprotein, J Biol Chem 1988;263:19430–32.
12. Chen J, Shapiro HS, Sodek J. Developmental expression of bone sialoprotein mRNA in rat mineralized connective tissue, J Bone Miner Res 1992;7:987–97.
13. Hunter GK, Goldberg HA. Nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein. Proc Nat Acad Sci USA 1993;90:8562–65.
14. Kim RH, Sodek J. Characterization of the human bone sialoprotein gene and its promoter sequence. Matrix Biol 1994;14:31–40.
15. Butler WT. The nature and significance of osteopontin. Connective Tissue Res 1989;23:123–36.
16. Pedrozo HA, et al. Vitamin D3 metabolites regulate latent transforming growth factors-β1 incorporation into the extracellular matrix of chondrocytes, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:107–12.
17. Safran JB, Butler WT, Farach-Carson MC. Posttranslational regulation of osteopontin by 1,25-Dihydroxy Vitamin D₃, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:113–16.
18. Nanci A. Pathology and Therapeutics, Proc.: Chemistry and Biology of Mineralized Tissue, 6th Int. Conf., Vittel, France, 1998:369.
19. Kvasnica J. Termodynamika. SNTL, Praha, 1965.
20. Maršák F. Biotermodynamika. Monografie. Academia, Praha, 1998.
21. Petrýl M, Danešová J. Princip remodelace kompozitní makrostruktury kortikalis. Závěrečná zpráva grantového projektu GAČR č. 106/99/0419, 2002.
22. Schild Ch, Trueb B. Three members of the connective tissue growth factor family are differentially regulated by mechanical stress, Proc. XIXth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies, part PJ3, Taormina, Italy, 2004:110.
23. Heinemeier KM, et al. Involvement of transforming growth factor – beta -1 and connective tissue growth factor in mechanically induced collagen synthesis in overloaded rat muscle, Proc. XIXth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies, part PJ16, Taormina, Italy, 2004:113.
24. Langberg H, et al. Adaptation of connective tissue to exercise, Proc. XIXth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies, part L19, Taormina, Italy, 2004:37.